

**CHIRAL SENSOR****Publication number:** JP2004075624**Publication date:** 2004-03-11**Inventor:** TOBE YOSHITO; HIROSE TAKAHARU**Applicant:** JAPAN SCIENCE & TECH CORP**Classification:**

**- International:** *G01N31/00; C07D323/00; G01N21/64; G01N31/22; G01N31/00; C07D323/00; G01N21/64; G01N31/22; (IPC1-7): C07D323/00; G01N21/64; G01N31/00; G01N31/22; C07M7/00*

**- european:** C07D323/00; G01N21/64H; G01N31/22

**Application number:** JP20020239777 20020820**Priority number(s):** JP20020239777 20020820**Also published as:**

EP1538148 (A1)

WO2004018447 (A1)

US2005227366 (A1)

**Report a data error here****Abstract of JP2004075624**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a practically extremely useful chiral sensor capable of recognizing a specific chiral compound in high sensitivity and selectivity.

**SOLUTION:** An optically active compound is obtained by conjugatively binding an unsaturated bond of an optically active binding part having the unsaturated bond to a fluorescent substituent group or a substituent group imparting a fluorescent property. The chiral sensor is composed of the optically active compound.

**COPYRIGHT:** (C)2004,JPO

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-75624

(P2004-75624A)

(43) 公開日 平成16年3月11日(2004.3.11)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F 1	テーマコード (参考)
CO7D 323/00	CO7D 323/00	2G042
GO1N 21/64	GO1N 21/64	2G043
GO1N 31/00	GO1N 31/00	4C022
GO1N 31/22	GO1N 31/22 122	
// CO7M 7:00	CO7M 7:00	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 17 頁)		

(21) 出願番号	特願2002-239777 (P2002-239777)	(71) 出願人	396020800
(22) 出願日	平成14年8月20日 (2002.8.20)		科学技術振興事業団
			埼玉県川口市本町4丁目1番8号
		(74) 代理人	100095832
			弁理士 細田 芳徳
		(72) 発明者	戸部 義人
			兵庫県芦屋市山手町30-3
		(72) 発明者	廣瀬 敬治
			大阪府豊能郡豊能町新光風台3-28-5
		Fターム(参考)	2G042 AA01 BD13 CB03 FA11 FB02
			FB04 HA07
			2G043 AA01 BA14 BA16 CA03 DA02
			EA01 KA03 KA05
			4C022 NA04

(54) 【発明の名称】 キラルセンサー

## (57) 【要約】

【課題】 特定のキラル化合物を高感度かつ高選択的に認識する、実用上極めて有用なキラルセンサーを提供すること。

【解決手段】 不飽和結合を有する光学活性結合部位の該不飽和結合と蛍光性置換基または蛍光性を付与する置換基とが共役するように結合してなる光学活性化合物、および前記光学活性化合物からなるキラルセンサー。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

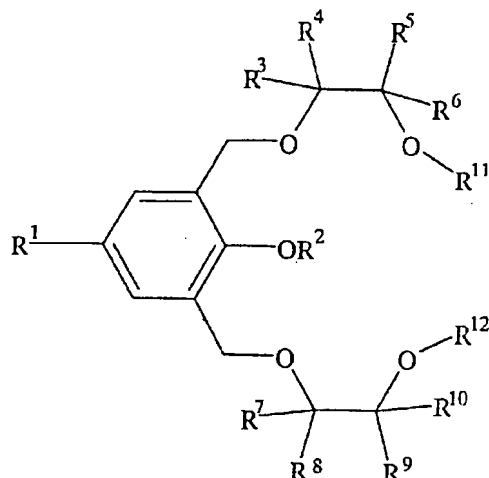
## 【請求項1】

不飽和結合を有する光学活性結合部位の該不飽和結合と蛍光性置換基または蛍光性を付与する置換基とが共役するように結合してなる光学活性化合物。

## 【請求項2】

式(I)：

## 【化1】



(I)

(式中、 $R^1$  は、芳香族基または芳香族エチニル基を示す。 $R^2$  は、水素原子または炭素数1～10のアルキル基を示す。 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数1～30のアルキル基、炭素数3～30の環状アルキル基または炭素数6～30のアリール基を示すが、 $R^4$  と  $R^5$  および  $R^8$  と  $R^9$  はそれぞれ結合して炭素数2～60のアルキレン基を形成してもよい。 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子またはヘテロ原子を有していてもよい炭素数1～15のアルキル基を示すが、 $R^{11}$  と  $R^{12}$  が結合してヘテロ原子を有していてもよい炭素数2～30のアルキレン基を形成していてもよい。)

で表される請求項1記載の光学活性化合物。

## 【請求項3】

請求項1または2記載の光学活性化合物からなるキラルセンサー。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、光学活性化合物およびそれからなるキラルセンサーに関する。更に詳しくは、キラル化合物を高感度で認識することができる光学活性化合物およびそれからなるキラルセンサーに関する。キラルセンサーは、アミン、アミノ酸およびアミノアルコール類に対して生理活性との関係から分離やセンシング、麻薬検出、産地特定のためのセンシングなどにおいて有用である。

## 【0002】

## 【従来の技術】

光学異性体のある医薬品は、副作用などの観点から、光学的に純粋な化合物として開発する必要がある、光学分割や光学純度検定の重要性がますます大きくなっている。

## 【0003】

特に、エタノールアミン誘導体やカテコールアミン誘導体などの光学活性アミン類は、中枢神経に対して生理活性を有し、多くの医薬品中間体としても重要な化合物である。そこ

で、従来、光学活性アミン類の光学分割や分析目的のため、クラウンエーテルを用いたホスト-ゲスト相互作用に基づく鏡像体識別錯形成について多くの研究がなされている〔X. Zhang, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt: Chem. Rev., 97, 3313-3361 (1997); K. Hirose, J. Incl. Phenom. and Macrocyclic Chem., 39, 193-209 (2001), など〕。しかしながら、これらは、感度が低く、実用化されたものがほとんどない。

#### 【0004】

最近、開発されているキラルセンサーとして、ビナフトールを分子内に含む鎖状のもの (J. Lin, Q.-S. Hu, M.-H. Xu, L. Pu, J. Am. Chem. Soc., 124, 2088-2089 (2002); J. L. Tian, J. C. Yong, S. Z. Ke, D. Wang, W. G. Da, Z. Y. Xiao, Chirality, 13, 595-600 (2001); D. Wang, T.-J. Liu, W.-C. Zhang, W. T. Slaven, C.-J. Li, Chem. Commun., 1998, 1747-1748)、およびテンドリマー型のもの (V. J. Pugh, Q.-S. Hu, L. Pu, Andrew. Chem. Int. Ed., 39, 3638-3641 (2000); L.-Z. Gong, Q.-S. Hu, L. Pu, J. Org. Chem., 66, 2358-2367 (2001), )がある。これらを用いた場合、蛍光発光を利用した高感度なセンサーとなる。しかしながら、これらには、合成が容易で選択性の高いセクター (結合部位) がないため、実用化されているものがほとんどない。

#### 【0005】

また、天然のアミノ酸や生理活性物質は、すべてキラル化合物であるが、これらキラル化合物を高感度で迅速に認識するセンサーの開発が待ち望まれているのが現状である。これは、これまでのセンサーでは、レセプターの鏡像体ターゲットに対する高い結合性能と高い選択性の両立が非常に困難であることに基づく。

#### 【0006】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、特定のキラル化合物を高感度かつ高選択的に認識する、実用上極めて有用なキラルセンサーを提供することを目的とする。

#### 【0007】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明の要旨は、

- (1) 不飽和結合を有する光学活性結合部位の該不飽和結合と蛍光性置換基または蛍光性を付与する置換基とが共役するように結合してなる光学活性化合物、および
- (2) 前記光学活性化合物からなるキラルセンサーに関する。

#### 【0008】

##### 【発明の実施の形態】

本発明者らは、擬18-クラウン-6骨格をもつ多くの光学活性クラウンエーテルを合成し、溶液中における鏡像体識別錯形成について研究を行った結果、特にエタノールアミン誘導体に対する不斉選択性が高いフェノール性クラウンエーテルを開発することに成功している。この化合物は、▲1▼市販の安価なキラル化合物から合成できること、▲2▼フェノール部分 (酸性) があるので、中性アミンと結合し、塩錯体を形成すること、▲3▼塩錯体形成に伴って吸収スペクトルが変化することなどの特徴がある。

#### 【0009】

数多くの化合物を合成し、クラウンエーテル環のキラル中心の位置やキラル中心の置換基について最適化を行ったところ、式：

10

20

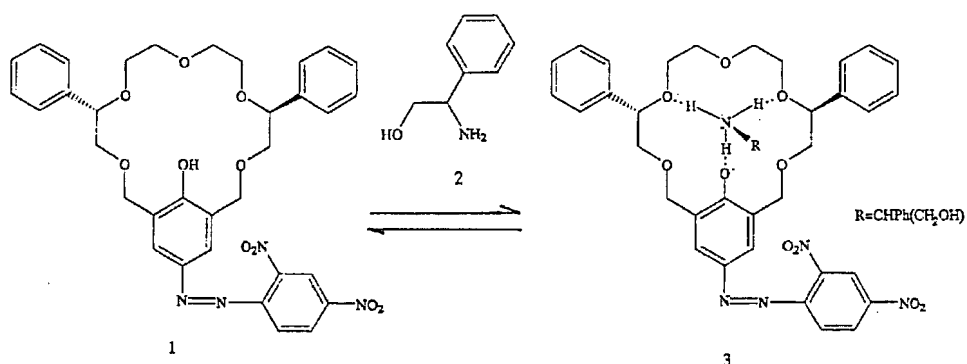
30

40

50

【0010】

【化2】



10

【0011】

において、ホスト分子1がすべての点において優れていることがわかった。ホスト分子1は、アミノアルコール2と塩錯体3を形成する。

【0012】

この例では、室温における錯安定度定数のR/S比は、13倍に達している。このホスト分子1の高い不斉選択性は、可視吸収スペクトルにおいて、約560 nm付近のフェノラート塩錯体に基づく吸収の吸光度の大きな差に反映されている。

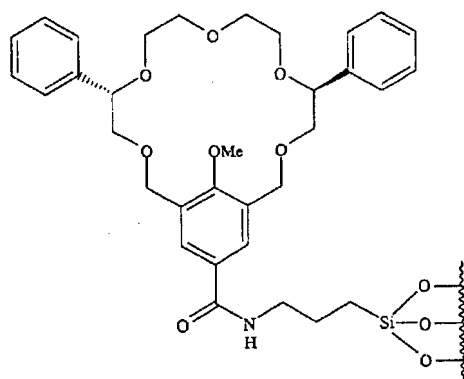
20

【0013】

本発明者らは、更に選択性を向上させるための研究を続ける一方で、不斉認識ホストの実用化への展開も行った。その結果、式：

【0014】

【化3】



30

【0015】

で表されるキラルセクターを光学異性体分離用クロマトグラフィーに応用したところ、世界初の化学結合型光学活性カラムとして実用化に成功した。このキラルセクターは、光学活性カラム用キラルセクターとして十分に高い不斉認識能を有している。

【0016】

このように、擬18-クラウン-6型ホスト化合物は、非常に高い不斉認識能を有し、キラル部位を最適化することによって実用化に耐えるほどのコストになることが実証された。

40

【0017】

50

次に、本発明者らは、さらに高感度で検体を検出し、さらには選択性を増幅させるために、新たな原理による不斉認識能の向上策の開発が必要であると考え、蛍光スペクトルに注目した。

【0018】

一般に、蛍光性ホスト化合物の感度のよさを利用し、これらの微量分析への応用展開が行われている。本発明者らは、蛍光ホスト化合物の高い感度に加え、発光特性とホスト-ゲスト錯形成平衡反応の特徴を巧みに利用し、選択性増幅効果のある蛍光性新規ホストを開発した。

【0019】

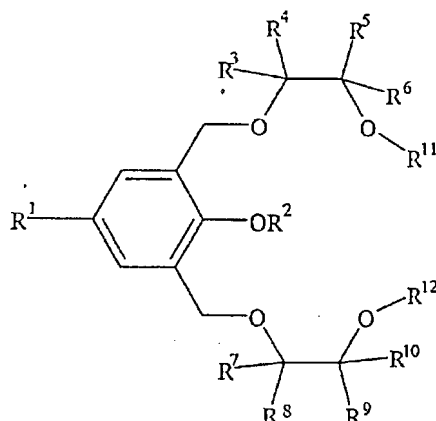
これが、不飽和結合を有する光学活性結合部位の該不飽和結合と蛍光性置換基または蛍光性を付与する置換基とが共役するように結合してなる光学活性化合物であり、この化合物は、キラルセンサーとして有用な化合物である。

【0020】

前記光学活性化合物の代表例としては、式(I)：

【0021】

【化4】



(I)

【0022】

(式中、 $R^1$  は、芳香族基または芳香族エチニル基を示す。 $R^2$  は、水素原子または炭素数1~10のアルキル基を示す。 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数1~30のアルキル基、炭素数3~30の環状アルキル基または炭素数6~30のアリール基を示すが、 $R^4$  と  $R^5$  および  $R^8$  と  $R^9$  はそれぞれ結合して炭素数2~60のアルキレン基を形成してもよい。 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子またはヘテロ原子を有していてもよい炭素数1~15のアルキル基を示すが、 $R^{11}$  と  $R^{12}$  が結合してヘテロ原子を有していてもよい炭素数2~30のアルキレン基を形成していてもよい。)

で表される化合物が挙げられる。

【0023】

式(I)において、 $R^1$  は、芳香族基または芳香族エチニル基を示す。

芳香族基としては、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ビレニル基などの炭素数6~20、好ましくは炭素数6~16のアリール基、ペンタチアソリル基、ナフトチアソリル基などの炭素数6~20、好ましくは炭素数6~16のヘテロ原子を有するアリール基などが挙げられる。これらの中では、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ビレニル基およびペンタチアソリル基が好ましい。

【0024】

芳香族エチニル基としては、例えば、フェニルエチニル基、トリルエチニル基、キシリルエチニル基、ピフェニルエチニル基、ナフチルエチニル基、アントリルエチニル基、フェナントリルエチニル基、ビレニルエチニル基などの炭素数8～22、好ましくは炭素数8～18のアリールエチニル基、ペンソチアソリルエチニル基、ナフトチアソリルエチニル基などの炭素数8～22、好ましくは炭素数8～18のヘテロ原子を有するアリールエチニル基などが挙げられる。これらの中では、フェニルエチニル基、ナフチルエチニル基、アントリルエチニル基、フェナントリルエチニル基、ビレニルエチニル基およびペンソチアソリルエチニル基が好ましい。

#### 【0025】

$R^2$  は、水素原子または炭素数1～10のアルキル基を示す。これらの中では、水素原子およびメチル基が好ましい。

#### 【0026】

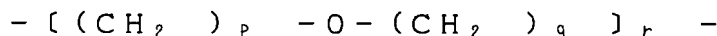
$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数1～30のアルキル基、炭素数3～30の環状アルキル基または炭素数6～30のアリール基を示すが、 $R^4$  と  $R^5$  および  $R^8$  と  $R^9$  はそれぞれ結合して炭素数2～60アルキレン基を形成してもよい。前記置換基としては、例えば、水酸基、チオール基、アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）などが挙げられる。 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は、水素原子であることが好ましい。

#### 【0027】

$R^6$  および  $R^{10}$  の例としては、フェニル基や1-ナフチル基などの炭素数6～30、好ましくは炭素数6～12のアリール基、1-アダマンチル基などの炭素数3～30、好ましくは炭素数3～10の環状アルキル基などが挙げられる。好適な  $R^6$  および  $R^{10}$  の例としては、フェニル基、1-ナフチル基、1-アダマンチル基、1-(3,5-ジメチル)フェニル基および1-ビ-2-ナフチル基が挙げられ、なかでもフェニル基が好ましい。

#### 【0028】

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ独立して水素原子またはヘテロ原子を有していてもよい炭素数1～15のアルキル基を示すが、 $R^{11}$  と  $R^{12}$  が結合してヘテロ原子を有していてもよい炭素数2～30のアルキレン基を形成していてもよい。前記ヘテロ原子としては、例えば、酸素原子、硫黄原子、チン原子などが挙げられる。好適な  $R^{11}$  および  $R^{12}$  としては、 $R^{11}$  と  $R^{12}$  とが結合して、式：



(式中、 $p$ 、 $q$  および  $r$  は、それぞれ独立して、1～15の整数を示す。)

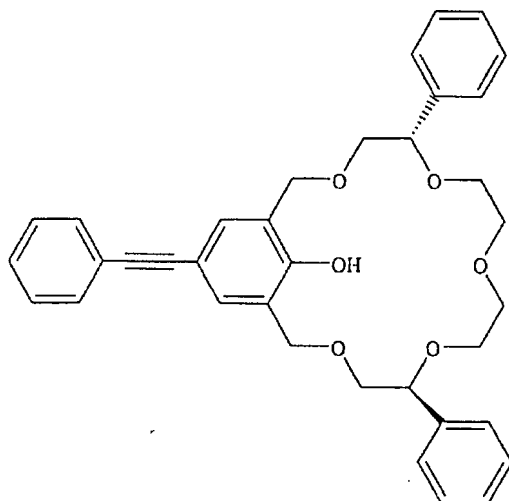
で表される基が挙げられる。

#### 【0029】

前記光学活性化合物の中で、好適なものとしては、式(II)：

#### 【0030】

#### 【化5】



(II)

10

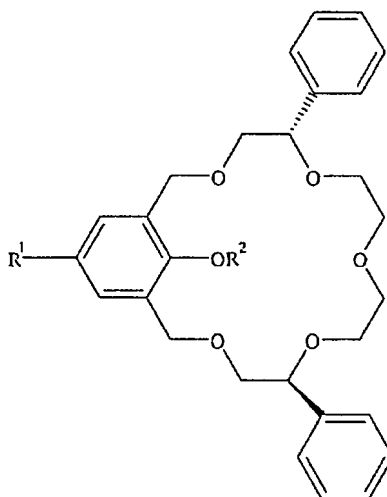
【0081】

に代表される式(III)：

【0082】

【化6】

20



(III)

30

【0083】

(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同じ)

で表される化合物が挙げられる。式(I)で表される化合物の基本骨格は、不斉炭素が2つのフェノール性擬18-クラウン-6型ホストであり、フェノール性ヒドロキシ基のpara位にフェニルアセチレンを導入し、ホストを蛍光性とするとともに、フェノール性ヒドロキシ基の酸性度をアミンとの塩形成が十分できる程度にしてある。

40

【0084】

なお、ホストの蛍光発光帯域が錯体の吸収帯域と重なるようにしてあるところが、本発明の光学活性化合物の設計上の重要な点である。

【0085】

その結果、

- ▲1▼ 基底状態での錯形成による消光 (static quenching)、
  - ▲2▼ 励起状態での相互作用による消光 (dynamic quenching)、
- および

50



▲ 3 ▼ ホストの蛍光発光が錯体により再吸収されることによる消光 (reabsorption quenching)

の3つの消光過程が考えられる。

【0086】

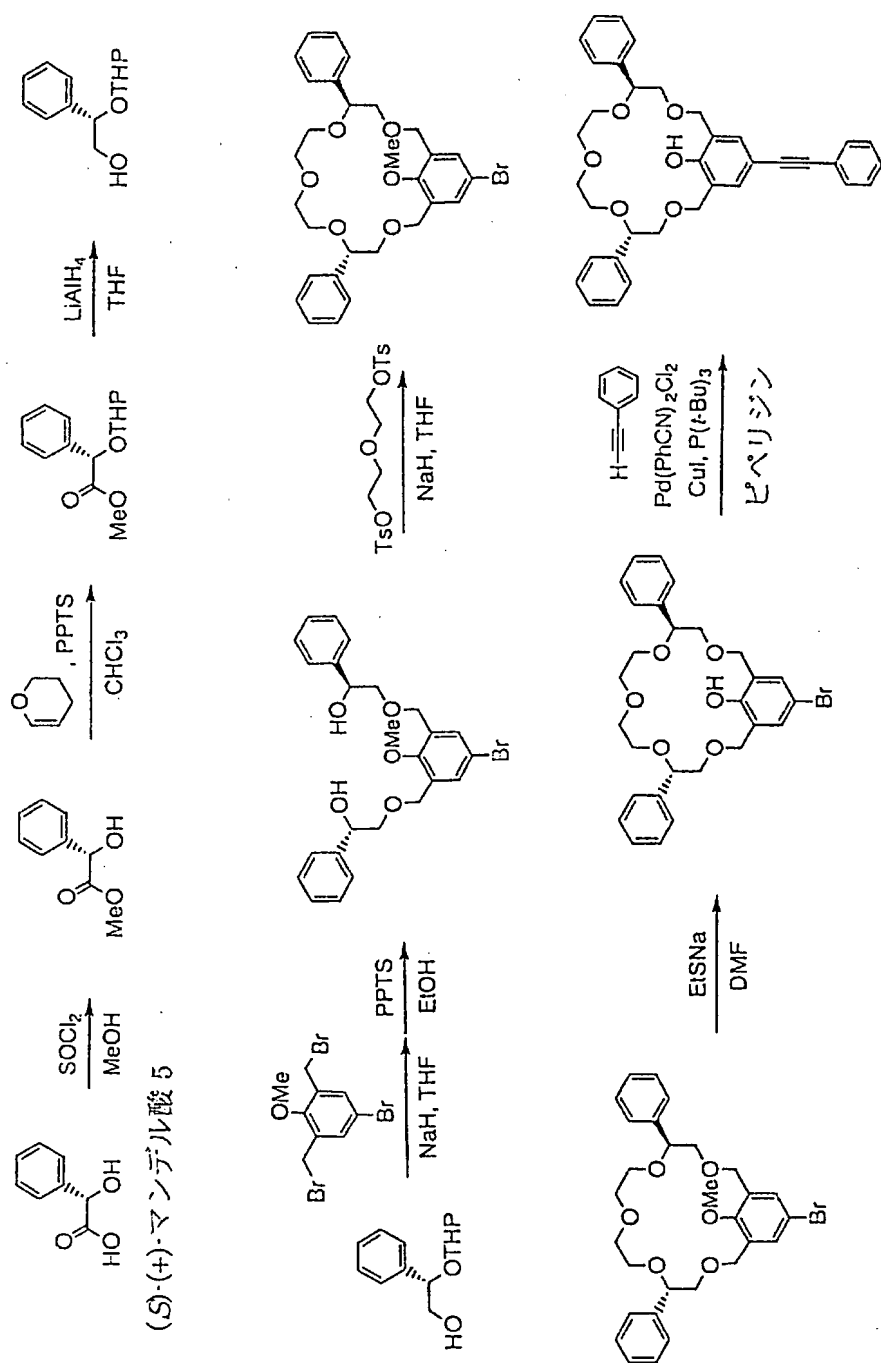
前記▲ 1 ▼の効果は、必ず不斉選択性が増幅されるように働き、また前記▲ 2 ▼の効果による選択性の増幅もありうる。

【0087】

本発明の光学活性化合物において、例えば、式 (I I) で表される化合物は、以下のスキーム：

【0088】

【化7】



## 【0039】

に記載された合成経路で、(S)-マンデル酸から8段階を経て得ることができる。より具体的には、以下の実施例に記載の方法により、本発明の光学活性化合物を製造することができるが、かかる実施例は、本発明の実施態様の一例であるため、本発明は、かかる実施例のみに限定されるものではない。

## 【0040】

かくして式(I)で表される化合物に代表される、不飽和結合を有する光学活性結合部位の該不飽和結合と蛍光性置換基または蛍光性を付与する置換基とが共役するように結合

してなる光学活性化合物を得ることができる。

【0041】

本発明のキラルセンサーは、前記光学活性化合物からなる。本発明のキラルセンサーは、前記光学活性化合物をそのままの状態を用いたものであってもよく、溶媒に溶解させたものであってもよく、あるいは前記光学活性化合物を、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレンなどの熱可塑性樹脂中に練り込み、これを製膜化させた多孔質フィルムなどのフィルムや、ビーズ、ペレット、フレートなどの所望の形状および大きさに成形した成形体などであってもよい。さらに、本発明のキラルセンサーは、式(Ⅰ)において、 $R^1$ で表される基に、例えば、ビニル基などに代表されるアリル基などの重合性基を導入し、その重合性基によって、式(Ⅰ)で表される化合物を単独重合させたり、他のモノマーと共重合させることによって得られたポリマーを製膜化させた多孔質フィルムなどのフィルムや、ビーズ、ペレット、フレートなどの所望の形状および大きさに成形された成形体などであってもよい。このように、本発明のキラルセンサーは、種々の形態で広範囲に用いることができるものである。

10

【0042】

本発明のキラルセンサーは、例えば、高感度と高選択性の双方を要する低濃度物質のキラルセンサーとして、励起光よりも長波長側の錯体の吸収帯域での蛍光発光をモニターすることにより、用いることができる。

【0043】

本発明のキラルセンサーは、特定のキラル化合物を高感度かつ高選択的に認識することができるので、実用上極めて有用であり、例えば、アミン、アミノ酸およびアミノアルコール類については生理活性との関係から分離やセンシング、麻薬検出、産地特定のためのセンシングなどにおいて好適に使用しうるものである。

20

【0044】

【実施例】

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

【0045】

なお、下記の実施例で使用した分析装置は、以下のとおりである。

(a) NMR スペクトル：核磁気共鳴スペクトル

30

日本分光(株)製、JEOL JNM-GSX-270

(b) IR スペクトル：

日本分光(株)製、JASCO フーリエ変換赤外分光光度計 FT/IR-410

(c) 旋光度：

日本分光(株)製、JASCO デジタル旋光計 DIP-370

【0046】

(d) 融点：

顕微鏡付きホットプレート

(e) マススペクトル：

(株)島津製作所製、SHIMADZU LCMS-2010

40

(f) オープンカラムクロマトグラフィー：

メルク(MERCK) 社製、Silica-gel 60 (70-230 mesh ASTM)

(g) リサイクル分取高速液体カラムクロマトグラフィー：

日本分析工業(株)製、LC-908 20 mm JAUGEL-1H, 2H GPC

(h) 薄層クロマトグラフィー：

メルク(MERCK) 社製、Silica-gel 60 F<sub>254</sub>

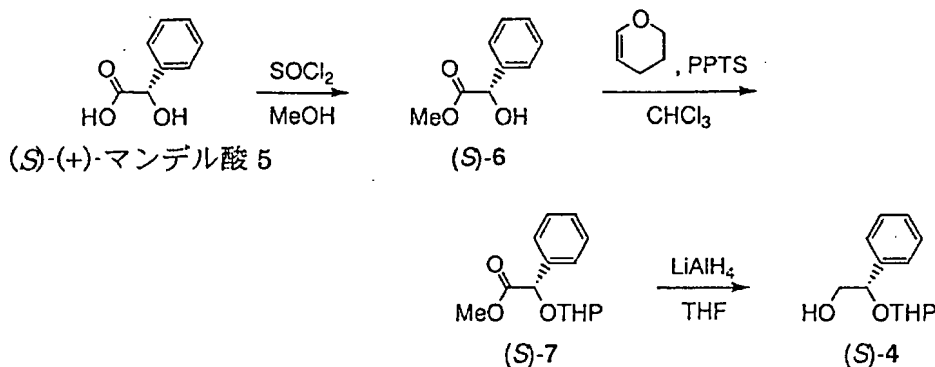
【0047】

実施例1〔キラルユニット(8)-4 の合成〕

50

【0048】

【化8】



10

【0049】

1 Lの三口フラスコに、メタノール (300 mL, 7.41 mol) と (S)-(+)-マンデル酸 5 (50.2 g, 330 mmol) を入れて攪し、氷-食塩浴で 0 °C に冷却した後、塩化チオニル (27.0 mL, 379 mmol) を滴下漏斗よりゆっくりと滴下し、滴下終了後に常温に戻して 23 時間攪した。

20

【0050】

次に過剰な塩化チオニルとメタノールを減圧蒸留した後、クロロホルムで抽出を行い、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濃縮することにより、(S)-(+)-マンデル酸メチル (S)-6 (47.5 g, 286 mmol) を白色固体として得た。

【0051】

塩化カルシウム管を取り付けた 1 L のナスフラスコにクロロホルム (700 mL) と (S)-(+)-マンデル酸メチル (S)-6 (47.3 g, 285 mmol) を入れた後、ジヒドロピラン (100 mL, 1.07 mol) を加えて氷浴下で 40 分間攪し、ピリジニウムヘキサフルオロリン酸 (3.56 g, 14.2 mmol) を加えた。室温に戻して 3 時間攪した後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して黄色油状の (S)-7 の粗生成物 (93.9 g) を得た。

30

【0052】

窒素気流下、1 L の三口フラスコに無水テトラヒドロフラン (500 mL) を入れ、ドライアイス-油浴で -20 °C に冷却した後、水素化リチウムアルミニウム (6.92 g, 182 mmol) をゆっくりと加えた。

【0053】

次に、黄色油状の粗生成物 (S)-7 (32.9 g) を無水テトラヒドロフラン (50 mL) に溶かした溶液を、上記の溶液に 1 時間かけてゆっくりと滴下し、室温で 3 時間攪した後、再びドライアイス-油浴で -20 °C に冷却し、アセトン (45 mL) を加えて反応を停止した。

40

【0054】

一晩攪した後、この溶液を吸引し、固体部分および液部分をそれぞれヘキサン-酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して薄い黄色油状物として (S)-4 (24.9 g, 112 mmol) を得た (収率 97%)。

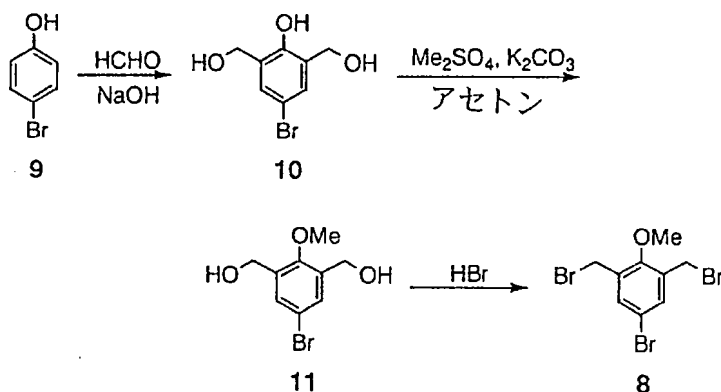
【0055】

実施例 2 [トリプロマイド 8 の合成]

50

【0056】

【化9】



10

【0057】

アルミホイルで覆って遮光した3Lの三角フラスコに水酸化ナトリウム (135 g, 3.27 mol) と水 (540 mL) を入れ、冷やしながら完全に溶かし、これにp-ブロモフェノール (508 g, 2.85 mol) を加えて完全に溶かし、室温に戻して37%ホルムアルデヒド水溶液 (1200 mL, 16.1 mol) を加えて、12日間放置した。氷浴させて、メカニカルスターラーでよく攪しながら3N硫酸を滴下し、5時間放置して析出した固体を吸引過し、水洗後、風乾してトリオール体10の粗生成物 (848 g) を得た。

20

【0058】

3Lの三口フラスコに、アセトン (2L)、炭酸カリウム (100 g, 720 mmol)、前記で得られた粗トリオール体10を粉砕したもの (103 g) および硫酸ジメチル (43.0 mL, 431 mmol) を加え、60℃の湯浴で温めながら3時間加熱還流した。室温に戻した後、水 (500 mL) を加え、アセトンをロータリーエバポレーターで減圧下、留去した。析出した固体を吸引過し、水洗後、風乾して化合物11 (117 g) を得た。

30

【0059】

得られた化合物11 (59.2 g) を48%の臭化水素水 (2 L) が入った3Lの三口フラスコに入れ、60℃で温めながらメカニカルスターラーで4時間攪した。室温に戻して、水 (500 mL) を加え、析出した肌色固体を吸引過した。これを適当な量のクロロホルムに溶かしてシリカゲルで過し、濃縮することにより、白色固体としてトリブロマイド8 (53.3 g, 142 mmol) を得た (収率73%)。

【0060】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 30℃)  $\delta$ : 4.00 PPm (3H, s, OMe), 4.48 (4H, s, benzyl), 7.49 (2H, s, ArH)

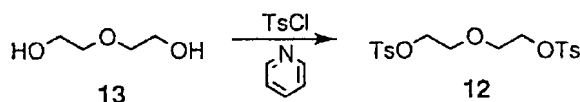
40

【0061】

実施例3 [ジエチレングリコールジトシラート12の合成]

【0062】

【化10】



## 【0063】

500 mLのナスフラスコに、ジエチレングリコール13 (15.0 mL, 155 mmol) とピリジン (300 mL) を入れ、氷浴下で塩化P-トルエンスルホニル (68.0 g, 351 mmol) をゆっくりと加えた。氷浴下で4時間攪した後、反応溶液を氷が入った1 Lの三角フラスコに入れ、氷浴下で濃塩酸 (220 mL) を加えてpHを4とした。反応混合物を吸引過濾した後、クロロホルムに溶かし、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して12 (54.4 g, 131 mmol) を白色固体として得た (収率 85%)。

## 【0064】

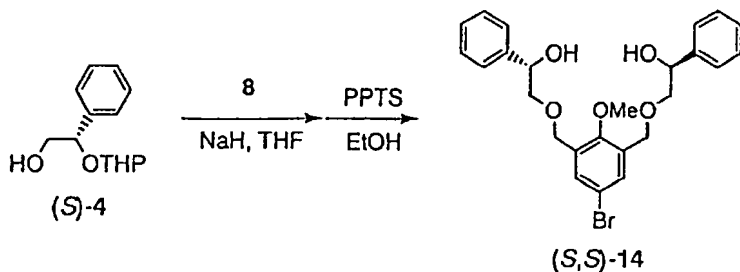
$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$ : 2.45 ppm (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.61 (4H, t,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.10 (4H, t,  $-\text{CH}_2-$ ), 7.34 (4H, d,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.78 (4H, d,  $J = 8.3$  Hz, ArH)

## 【0065】

実施例4〔ジオール体 (S, S)-14の合成〕

## 【0066】

## 【化11】



## 【0067】

窒素気流下、1 Lの三口フラスコに無水テトラヒドロフラン (250 mL) と60%水素化ナトリウム (5.41 g, 135 mmol) を入れ、そこへ無水テトラヒドロフラン (130 mL) に溶かした (S)-4 (19.1 g, 85.9 mmol) を1時間かけて滴下した。60 °Cで30分間還流した後、無水テトラヒドロフラン (130 mL) に溶かした化合物8 (12.2 g, 32.7 mmol) を1.5時間かけて滴下した。そのまま一晩攪し、加熱をやめ、氷浴下水 (20 mL) をゆっくりと滴下して反応を終了させた後、溶液を減圧濃縮した。この残をヘキサン-酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して赤褐色の油状物 (26.8 g) を得た。

## 【0068】

この生成物を塩化カルシウム管を取り付けた500 mLのナスフラスコへ移し、エタノール (130 mL) とピリジニウムパトールエンスルホネート (1.14 g, 4.54 mmol) を加え、50 °Cで4日間攪した。溶媒を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製することにより、黄色油状物として (S, S)-14 (13.3 g, 27.8 mmol) を得た。

を得た(収率 85%)。

【0069】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$ : 3.56 P  
Pm (2H, dd,  $J = 8.5, 9.5$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.69  
(2H, dd,  $J = 8.5, 9.5$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.73  
(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.60 (4H, s, benzyl), 4.9  
4 (2H, dd,  $J = 3.5, 8.5$  Hz, methine), 7.  
28-7.40 (10H, m, Ph), 7.48 (2H, s, ArH)

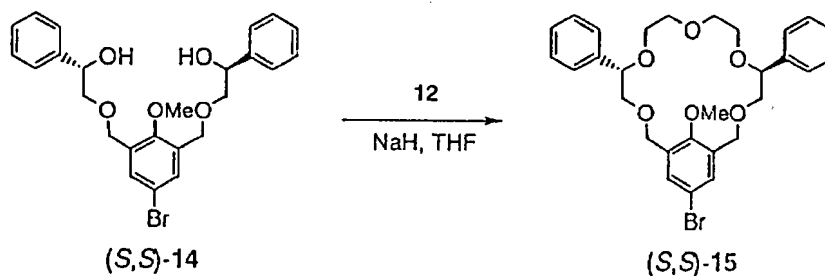
【0070】

実施例5〔クラウンエーテル(8,8)-15の合成〕

10

【0071】

【化12】



20

【0072】

窒素気流下、2Lの三口フラスコに、60%水素化ナトリウム (3.57 g, 89  
.1 mmol) を入れ、ヘキサンをヌジョールを洗い、無水テトラヒドロフラン (8  
00 mL) を加え、加熱還流させた。無水テトラヒドロフラン (100 mL)  
に溶かした化合物12 (6.52 g, 15.7 mmol) と(8,8)-14  
(7.38 g, 15.4 mmol) の混合溶液を針付き滴下ポートを用いて19時  
間かけて滴下し、65 °Cで22時間加熱した後、氷浴下で水(50 mL)を滴下し  
て反応を止めた。溶液を減圧濃縮した後、残りをヘキサン-酢酸エチルで抽出し、有機層  
を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して赤褐色油状物 (7.44 g)  
を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製することにより、白色泡状固体として(8,8)-15 (2.21 g, 3.96 mmol) を得た(収率 26%)。

30

【0073】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$ : 3.42-3  
.68 Ppm (12H, m,  $-\text{OCH}_2-$ ), 4.26 (3H, s,  $\text{OC}$   
 $\text{H}_3$ ), 4.52 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, methine),  
4.44, 4.69 (4H, AB,  $J = 10.0$  Hz, benzyl),  
7.28-7.37 (10H, m, Ph), 7.42 (2H, s, Ar  
H)

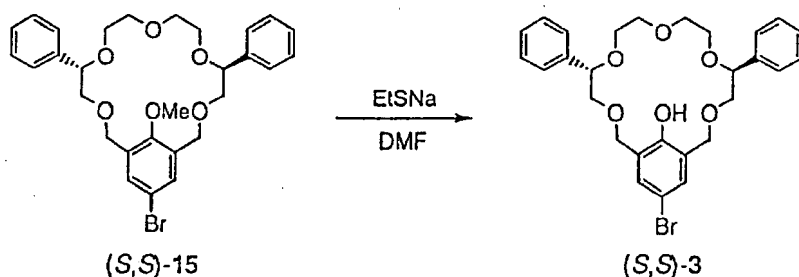
40

【0074】

実施例6〔クラウンエーテル(8,8)-3の合成〕

【0075】

【化13】



## 【0076】

ドラフト内で窒素気流下300 mLの三口フラスコに無水ジメチルホルムアミド (70 mL) を入れ、氷浴で冷却した後、60%水素化ナトリウム (1.79 g, 44.7 mmol) を加えて攪拌し、エタントール (7.0 mL, 92 mmol) をシリンジより滴下した。次に無水ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶かした (S,S)-15 (1.90 g, 3.42 mmol) を1時間かけて滴下した後、80℃で1時間攪拌した。次いで、氷浴下で水 (10 mL) を加えて反応を停止し、6 N 塩酸を加えて中和した後、クロロホルムで抽出し、有機層をアンチホルミン水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して茶色油状物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノン-酢酸エチル) で精製し、リサイクル分取高速液体カラムクロマトグラフィーで精製することにより、(S,S)-3 (1.32 g, 2.43 mmol) を得た (収率 71%)。

## 【0077】

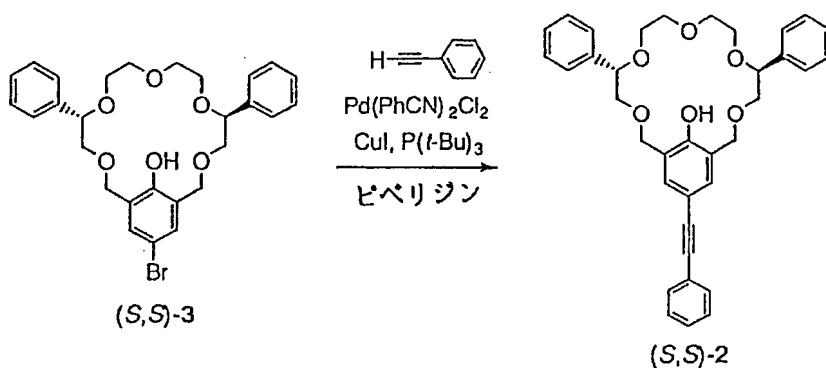
$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 30℃)  $\delta$ : 3.55-3.80 ppm (12H, m,  $-\text{OCH}_2-$ ), 4.65 (2H, dd,  $J = 3.1, 8.5$  Hz, methine), 4.73 (4H, s, benzyl), 7.29-7.38 (12H, m, Ph, ArH)

## 【0078】

実施例7 [クラウンエーテル (S,S)-2 の合成]

## 【0079】

## 【化14】



## 【0080】

30 mL の三口フラスコにセアタムおよび玉入り冷却管を取り付け、窒素気流下でフレーム乾燥した。温度計を取り付け、ヨウ化銅 (I) (4.28 mg, 21.8  $\mu\text{mol}$ ) およびジクロロビス (ベンゼニトリル) パラジウム (II) (32.6 mg, 28.2  $\mu\text{mol}$ ) を加え、アルゴン置換した。ここに (S,S)-3 (505 mg, 929  $\mu\text{mol}$ )、ピペリジン (5 mL) およびトリセブチルホ



スフィン (20.0 mL, 78.8  $\mu\text{mol}$ ) を加え、凍結脱気を行った。ここに  
 ビベリジン (1 mL) 溶液にしたフェニルアセチレン (125  $\mu\text{L}$ , 1.11  
 mmol) を滴下し、40 °C で4時間攪した。フェニルアセチレン (50  $\mu\text{L}$ ,  
 448  $\mu\text{mol}$ ) を追加し、さらに2時間攪した。氷浴下で水 (10 mL) を  
 加え、反応を停止した。反応溶液をエーテルで抽出し、有機層を0.1 N  
 塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した後シリ  
 カゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノンクロロホルム)、リサイクル分取高  
 速液体カラムクロマトグラフィーの順で精製し、肌色固体として (S, S)-2 (29  
 8 mg, 528  $\mu\text{mol}$ ) を得た (収率 57%)。

## 【0081】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$ : 8.55-8.  
 82 PPM (12H, m,  $-\text{OCH}_2-$ ), 4.67 (2H, dd,  $J$   
 = 3.0, 8.6 Hz, methine), 4.76 (4H, s, b  
 enzyl), 7.25-7.39 (12H, m, ArH), 7.44-7.  
 49 (2H, m, ArH), 8.40 (1H, s, OH)

## 【0082】

$^{13}\text{C-NMR}$  (67.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$ : 156.  
 0 PPM ( $4^\circ$ ), 138.5 ( $4^\circ$ ), 132.9 ( $3^\circ$ ), 131.3  
 ( $3^\circ$ ), 128.4 ( $3^\circ$ ), 128.2 ( $3^\circ$ ), 128.0 ( $3^\circ$ ), 1  
 27.7 ( $3^\circ$ ), 126.8 ( $3^\circ$ ), 124.8 ( $4^\circ$ ), 123.6 ( $4^\circ$   
 ), 114.0 ( $4^\circ$ ), 89.3 ( $4^\circ$ ), 87.8 ( $4^\circ$ ), 81.4  
 ( $3^\circ$ ), 75.0 ( $2^\circ$ ), 70.6 ( $2^\circ$ ), 70.4 ( $2^\circ$ ),  
 69.0 ( $2^\circ$ )

## 【0083】

IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3334, 3059, 3029, 2901,  
 2864, 2208, 1594, 1493, 1477, 1452, 1343  
 , 1267, 1093, 755, 701

## 【0084】

比旋光度  $[\alpha]^{25}_D = +82.9$  (c 1.02,  $\text{CHCl}_3$ )

融点 52-54 °C

MS (APCI)  $m/z$  563 (M-H) $^-$

## 【0085】

以上の結果、(S)-(+)-マンデル酸から8段階全収率 8.5%で、式(II)  
 で表される光学活性化合物が得られた。

## 【0086】

次に、2-アミノ-1-フロバノールの両鏡像体を用いて式(II)で表される光学活  
 性化合物の錯形成能と不斉認識能を調べた。

## 【0087】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトルを用いた  $\text{CDCl}_3$  中における滴定実験により、25 °C の  
 錯安定度定数は、(R)-2-アミノ-1-フロバノールで  $61\text{ M}^{-1}$ 、(S)-2  
 -アミノ-1-フロバノールでは  $14\text{ M}^{-1}$  となり、 $K_D/K_S = 4.3$  と  
 いう高い不斉選択性が観測された。 $\text{CHCl}_3$  中において、UV-Vis および蛍光発  
 光スペクトルを用いて滴定したところ、生じるアンモニウムフェノレート錯体は、約 3  
 30 nm に吸収をもち、式(II)で表される化合物の蛍光スペクトルと非常によく重  
 なっていることが確かめられた。

## 【0088】

したがって、強く錯形成するほうが、再吸収が大きくなり、選択性が増幅されることが予  
 想される。そこで、等吸収点である 312 nm で励起し、蛍光極大波長である 340  
 nm の蛍光強度を観測し、その Stern-Volmer プロットより、25 °C に  
 おける  $K_{SV}$  を求めた。その結果、(R)-2-アミノ-1-フロバノールに対しては

10

20

30

40

50

、 $6.6 \text{ M}^{-1}$ 、(S)-2-アミノ-1-プロパノールに対しては $3.3 \text{ M}^{-1}$ となり、その比は2倍となった。このように、式(II)で表される光学活性化合物自体が不斉識別能を、その蛍光発光を錯体が再吸収することによって増幅しうることが確かめられた。

【0089】

以上のように、両鏡像体アミンとの錯安定度に起因する選択性と、両鏡像体アミンより生じる錯体の消光剤としての選択性が相乗的に働き、選択性が増幅されるため、式(II)で表される化合物に代表される本発明の光学活性化合物は、高い不斉選択性を持つキラルセンサーとなりうることが確認された。

【0090】

10

【発明の効果】

本発明の光学活性化合物は、特定のキラル化合物を高感度かつ高選択的に認識することができるので、キラルセンサーとして、実用上極めて有用なものである。